

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-230210

(43) 公開日 平成4年(1992)8月19日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/00		G 7329-4C		
37/36	A E X	8317-4C		
47/32		D 7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数29(全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平3-147196	(71) 出願人	590004567 モンサント カンパニー アメリカ合衆国ミズリー州セントルイス, ノース リンドバーグ プールバード 800
(22) 出願日	平成3年(1991)6月19日	(72) 発明者	エルネスト ジェサス カステイロ アメリカ合衆国テキサス州アーリントン, アプト. ナンバー1501, シグモンド ス トリート 4920
(31) 優先権主張番号	5 4 1 1 1 4	(72) 発明者	ケネス ユージン アイゲンバーグ アメリカ合衆国ミズリー州ボールウィン, ウオーミントン コート 1739
(32) 優先日	1990年6月20日	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓 (外3名)
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 被覆された動物用植込み物

(57) 【要約】

【目的】 ブタ又はウシのソマトトロピン、その他の生物活性物質を動物に非経口投与するための生物活性物質の固体投与剤形を提供する。

【構成】 家畜の食糧生産性を改良すべく皮下植込み用に意図された、ブタ又はウシのソマトトロピンベレットのような非経口投与用生物活性物質の固体投与剤形をポリビニルアルコールで被覆して活性物質の放出特性を長期持続性とする。好ましくは、ポリビニルアルコールは約20,000~100,000の分子量及び少なくとも約98%の加水分解度を有し、そして水性溶液から噴霧塗被で適用されてベレットの表面積当りPVA約3~25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ の連続、均一な被覆を形成する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 長期の送出期間にわたって有効用量を与えるのに十分な量の生物活性物質より成る固体コア、及び分子量が少なくとも約10,000でかつ加水分解度が少なくとも約95%であるポリビニルアルコールの、該コアを包む放出抑制用コーティングを含んで成る持続放出性の送出特性を有する、生物活性物質の被覆された動物用植込み物。

【請求項2】 ポリビニルアルコールのコーティングが約0.5～5重量%の量で存在する、請求項1に記載の植込み物。

【請求項3】 ポリビニルアルコールのコーティングが約3～25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ の量で存在する、請求項1に記載の植込み物。

【請求項4】 ポリビニルアルコールのコーティングが生物活性物質のコアの表面を覆って実質的に均一かつ連続である、請求項1に記載の植込み物。

【請求項5】 生物活性物質が成長ホルモンである、請求項1に記載の植込み物。

【請求項6】 成長ホルモンがウシソマトトロピン又はブタソマトトロピンである、請求項5に記載の植込み物。

【請求項7】 ソマトトロピンが金属イオンと会合されたものである、請求項6に記載の植込み物。

【請求項8】 ソマトトロピンがブタソマトトロピンであり、金属イオンが銅である、請求項7に記載の植込み物。

【請求項9】 ソマトトロピンがウシソマトトロピンであり、金属イオンが亜鉛である、請求項7に記載の植込み物。

【請求項10】 円柱形、卵形又は球形のベレットの形態をなしている、請求項1に記載の植込み物。

【請求項11】 ポリビニルアルコールの分子量が約20,000～100,000である、請求項1に記載の植込み物。

【請求項12】 ポリビニルアルコールの加水分解度が少なくとも約98%である、請求項11に記載の植込み物。

【請求項13】 動物に非経口投与される生物活性物質の植込み可能な固体投与剤形を分子量が少なくとも約10,000でかつ加水分解度が少なくとも約95%であるポリビニルアルコールの層で被覆することを含んで成る、生物活性物質の植込み可能な固体投与剤形の放出特性を延ばす方法。

【請求項14】 コーティングを約0.5～5重量%の量で適用する、請求項13に記載の方法。

【請求項15】 ポリビニルアルコールのコーティングを約3～25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ の量で適用する、請求項13に記載の方法。

【請求項16】 ポリビニルアルコールのコーティング

が固体投与剤形の表面を覆って実質的に均一かつ連続である、請求項13に記載の方法。

【請求項17】 生物活性物質が成長ホルモンである、請求項13に記載の方法。

【請求項18】 成長ホルモンがウシソマトトロピン又はブタソマトトロピンである、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 ポリビニルアルコールのコーティングを水性溶液から固体投与剤形の表面に適用する、請求項13に記載の方法。

【請求項20】 水性溶液が約2～約10%のポリビニルアルコールを含有している、請求項19に記載の方法。

【請求項21】 生物活性物質が圧縮されたベレットの形態をなしている、請求項13に記載の方法。

【請求項22】 ポリビニルアルコールのコーティングを流動床中での噴霧塗被でベレットに適用する、請求項21に記載の方法。

【請求項23】 ポリビニルアルコールをバンドライヤー中での噴霧塗被でベレットに適用する、請求項21に記載の方法。

【請求項24】 ベレットが円柱形、球形又は卵形を有する、請求項21に記載の方法。

【請求項25】 請求項1に記載の被覆された動物用植込み物を動物に非経口投与することを含んで成る、生物活性物質を動物に長期間にわたって供給する方法。

【請求項26】 生物活性物質が成長ホルモンである、請求項25に記載の方法。

【請求項27】 成長ホルモンがウシソマトトロピンであり、動物が乳牛又は肉牛である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】 成長ホルモンがブタソマトトロピンであり、動物が豚である、請求項26に記載の方法。

【請求項29】 非経口投与を皮下植込みで行う、請求項25に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

【0001】本発明は生物活性物質を含んで成る動物用植込み物(veterinary implant)、更に詳しくは植込んだときソマトトロピンの放出を引き延ばす、ポリマーコーティングで包まれた植込み可能なソマトトロピンベレットに関する。

【0002】

【従来の技術】薬剤、ホルモン及び同様のものを含めて生物活性物質は液体処方物の注射又は固体組成物の植込みで動物に投与される。注射は毎日行うことができるが、持続放出性処方物は通常、その活性物質の放出を適度なものとなし、体中濃度の初期スパイク(initial spiking)を低下させそしてその物質を投与しなければならない頻度を少なくするために生物活性

物質の非経口投与の方が好まれる。これは数週間又は数カ月の期間にわたって相対的に一定の速度で動物に投与するのが好ましいホルモンの場合に特にそうである。

【0003】組換えDNA技術で確実、安価に大量生産することが可能な成長ホルモンであるソマトトロピンは乳牛の牛乳生産性を高める際及び肉牛及び豚の肉生産性を改良する際に有効であることが知られている。長期放出特性を有するソマトトロピン処方物は、例えばEP177, 478号明細書に記載される通り、ソマトトロピンを注射用の植物油キャリアーに分散させることによって製造されてきた。植込み浸透圧ポンプ送出デバイスにより長期間にわたり投与するために意図されたソマトトロピンの水性処方物は米国特許第4, 855, 141号明細書に記載される。

【0004】植込みにより非経口投与に合うようにされた、少なくとも1つの非被覆放出表面を有するソマトトロピンの固体ベレットは米国特許第4, 863, 736号明細書に記載される。この米国特許明細書を本明細書で引用、参照するものとする。この特許によると、組換えDNA技術で製造されたソマトトロピンの、バインダーポリマー又はマトリックスポリマーを本質的に含まない固体ベレットは乾式圧縮によって形成される。これらベレットはバリアータイプのポリマーで部分的に被覆されて被覆表面からのソマトトロピンの放出を実質的に抑制することができる。ソマトトロピンベレットに部分的なコーティングを施すのに用いることができる適当な物質の例にセラック、密ろう、酢酸酪酸セルロース、ポリ乳酸、エチルセルロース、シリコン、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリカーボネート、ポリカプロラクトン、酢酸セルロース、ポリメチルメタクリレート及びバリアーコーティングとしての使用が知られている他のポリマーがあると開示される。

【0005】上記米国特許明細書に更に開示されるように、ソマトトロピンの一次放出表面とするためにベレットの少なくとも1つの表面は未被覆のまま残される。ベレットが円柱形状に形成されている場合、円柱の1端面又は両端面を未被覆のままとしながら円柱表面を被覆するのが一般に好ましい。バリアータイプのポリマーで部分的に被覆されたベレットからのソマトトロピンの放出速度は未被覆部分の表面積と共に増加する。

【0006】上記米国特許明細書の第9欄、第32～63行に更に開示されるように、被覆ベレットは“それらベレットの物品を貯蔵及び取扱い中に保護し、そして多分その物品の動物への投与に際して助けとなるものとなる”一時的保護カバー”、即ち軽いポリマーカバーを更に備えていることができる。このような一時的保護カバーはベレットの植込み前に取り除かれるか、又は植込み後にまわりの組織液によってベレットから速やかに除去される。いずれの場合も、一時的保護カバーはソマト

ロピンの放出速度に対してほとんど又は全く影響がなく、このことによってこの米国特許明細書に記載される、長期放出、送出性を与えるために用いられる“コーティング”とは区別されることが明らかにされている。植込み後に溶解及び/又は溶融するそのような一時的保護カバーとして有用な適当な物質にポリビニルアルコール、糖類及びPEG8000等のポリエチレングリコールがあると報告されている。

【0007】

10 【発明が解決しようとする課題】本発明の1つの目的はソマトトロピン、その他の生物活性物質を動物に非経口投与するための新規な送出系を提供することである。本発明の他の目的はソマトトロピン、その他の生物活性物質の、持続放出性の送出特性を有する固体ベレットを提供することである。本発明の更に他の目的は植込んだときに持続放出性を付与するようにベレットの全表面に均一に施すことができる、ソマトトロピン、その他の生物活性物質の固体ベレットのためのコーティングを提供することである。本発明の更に他の目的はベレットに非経口投与中ずっと長期放出特性を付与するポリマーコーティングによって完全に包まれている、ソマトトロピン又は他の生物活性物質の固体ベレットを提供することである。本発明のこれらの目的及び他の目的は後続の説明及び実施例から明らかになるだろう。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明はポリビニルアルコール(PVA)を含んで成る組成物で被覆された生物活性物質の固体ベレットの植込みによって非経口投与中ずっとソマトトロピン、その他の生物活性物質を持続放出性となすものである。ポリマーはベレットの全表面に噴霧塗被又は他の適当な手段で適用して連続、均一な被覆を形成するようにするのが好ましい。ポリビニルアルコールは、好ましくは、分子量が少なくとも約10,000、加水分解度が約95%以上であり、そして約2～10重量%のポリマーを含む水性溶液からベレットに適用される。ベレットに約0.5～5重量%の水準で適用されるとき、そのポリマーコーティングは植込み後の活性物質の放出を効果的にコントロールして未被覆ベレットと比較してより長期間にわたりより均一な送出速度を与える。この被覆法は経済的で、かつ製剤工業で常用されるベレット被覆技術を用いて容易に達成される。

【0009】本明細書で使用される次の用語は以下に記載される意味を有する。

【0010】“非経口投与”とは、局所投与又は経口投与と対比されるもので、注射、植込み又は体腔内への挿入による生物活性物質の動物への直接投与を意味する。固体組成物の植込みによる非傾向投与は筋肉内又は皮下投与であることができ、また外科的に若しくはその目的のために設計された器械を用いて小ベレットを針を通して注入することによって達成することができる。本発明

の場合、被覆ペレットの皮下注入が好ましい投与法である。

【0011】“速放出”とは、非経口投与したときにその活性物質の大半を速やかに放出する投与剤形を意味し、血清濃度がピーク値まで急速に立ち上がり、続いて一様に低下してゼロに近づく、という特徴がある。速放出性組成物の投与は、長期間の治療が必要とされる場合、一般に一日毎のスケジュールで行われる。

【0012】“持続放出”(sustained release)又は“長期放出(prolonged release)”とは、特定の日数期間又は週期間にわたって、全活性剤がその組成物から実質的に抽出されるまでの定常的な長期効果によって示されるように、非経口投与したときに徐々に放出する投与剤形を意味する。ある種の持続放出性組成物には血清濃度に初期ピークが出るのが認められる。

【0013】“成長ホルモン”とは、特定のホルモン活性をはっきり示す天然産の蛋白質又はその変異体を意味する。この用語は完全なホルモン及び、例えば除かれたホルモンのアミノ末端の色々な部分を有していてもよいそのようなホルモンの生物活性断片、並びにその蛋白質連鎖の中にその蛋白質の生物活性を壊さない1つ又は2つ以上の置換部分又は変性部分を有するそのようなホルモンの生物活性類似体を包含する。

【0014】“ウシ成長ホルモン”、即ちbGHはウシ成長ホルモン活性を有する任意の蛋白質を意味すると理解されるものであり、他方“ブタ成長ホルモン”、即ちpGHは同様にブタ成長ホルモン活性を有する任意の蛋白質を意味すると理解されるものである。天然ホルモンのアミノ末端の色々な部分を欠くbGH及びpGHのポリペプチドはそれらの生物活性を保持していることが示されている。

【0015】“ソマトトロピン”とは、動物の下垂体において産生されるソマトトロピンと同様の生物活性と化学構造を有する任意のポリペプチドを意味する。このようなソマトトロピンには下垂体ソマトトロピン細胞によって産生される天然ソマトトロピン、またソマトトロピンが遺伝的に形質転換されたバクテリアの細胞によって表現される組換えDNA技術によって作成されるソマトトロピンがある。このような組換えDNA産生ソマトトロピンは天然産ソマトトロピンと同一のアミノ酸配列を有していてもよいし、あるいはアミノ酸残基が天然産物質のアミノ酸配列に付加し、又はそのアミノ酸配列から引き抜かれ、あるいはそのアミノ酸配列とは異なっている変異体から成っていてもよい。ただし、アミノ酸配列におけるそのような付加、削除又は変化はそのソマトトロピンの生物活性を損うものであってはならない。また、アニオン又はカチオンと会合したソマトトロピン、特にソマトトロピンと金属イオンとの塩、錯体又は結合体も包含される。適当な一価金属イオンの例にナトリウ

ム及びカリウムがあり、他方適当な多価金属イオンの例としては亜鉛、鉄、カルシウム、ビスマス、バリウム、マグネシウム、マンガン、アルミニウム、銅、コバルト、ニッケル及びカドミウムがある。適当なアニオンには重炭酸塩、アセテート、グリシン及びホウ酸塩の各アニオンがある。

【0016】本発明において有用なソマトトロピンの例にニワトリ、シチメンチョウ等を治療するための鳥類のソマトトロピン、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ等を治療するための哺乳動物のソマトトロピン及び魚等を治療するための水性動物のソマトトロピンがある。ウシソマトトロピン及びブタソマトトロピンが特に有用であり、家畜の食糧増産に有効であることが知られている。前記米国特許第4,863,736号明細書に具体的に記載される、組換えDNA技術で製造された特定のウシソマトトロピン及びブタソマトトロピン並びにそれらの金属錯体に次のものがある。

【0017】MBS-メチオニル-ウシソマトトロピン  
ABS-Ala-val-ウシソマトトロピン

APS-アラニル-ブタソマトトロピン

MPS-メチオニル-ブタソマトトロピン

ZnMBS-亜鉛会合MBS

CuAPS-銅会合APS

【0018】ソマトトロピンは標準的な打錠技術を用いて乾式圧縮することによってペレットに成形することができる。所望によっては、打錠プロセスを促進するためにバインダー、潤滑剤、充填剤等を配合してもよく、他方治療効果のために抗菌剤、酸化防止剤、抗炎症剤、抗生物質等を配合してもよい。

【0019】ソマトトロピンのペレットは適当な寸法と形状を持つダイを使用する常用の打錠機で通常範囲内の圧力で製造することができる。通常の取扱手順及び打錠手順を実施することができる。例えば、ソマトトロピンはこれを予備圧縮し、そして微粉砕して取扱特性及び流動性を改良することができる。錠剤の形状は円柱状であるのが好ましいが、球形、卵形又はその他の形状を用いてもよい。直径が約0.5~3.5mmで、長さが直径の約1~3倍である円柱状ペレットが特に好ましい。この寸法と形状が適度の寸法を持つ針による注射で植込み可能であるからである。このようなペレットは単独で注射してもよいし、あるいはもっと高次の投与剤形が望まれる場合は2~10個又はそれ以上の積み重ねられた配置で注射することもできる。

【0020】ポリビニルアルコールのコーティングは医用錠剤を被覆するための製剤工業において一般的に用いられる常用の被覆法のいずれを用いてもペレットに適用することができる。1つのこのような方法はペレットを円筒室の中に空気の上昇移動流によって懸濁させる空気懸濁法又は流動床法である。被覆溶液は霧化され、懸濁粒子に噴霧され、その懸濁粒子はコーティングが乾燥す

るまで懸濁状態に維持される。ペレットの一定の運動がコーティングの均一な適用を保証する。この方法の噴霧適用及び乾燥の時間はポリマーの溶液中濃度、霧化速度、支持用空気流の温度と流量及びコーティングの所望重量又は厚さに依存性である。

【0021】流動床被覆法の欠点としては、相当程度の錠剤の摩耗と被覆用物質の損失や、また流動化用空気が大容量で高エネルギーの使用を必要とすること、及び大容量の汚染制御装置が必要となることが挙げられる。製剤工業において一般に使用される別の錠剤被覆法は、錠剤に被覆物質の溶液を内部じゃま板を備えた回転ドラムの中で緩やかにタンブルしながら噴霧するパン被覆法（pan coating process）である。ドラムには被覆溶液の適用中にペレットに乾燥用空気が流通できるようにするために穴をあけておいてもよい。この方法にはエネルギー必要量が少なくかつ効率が低いコンパクトな装置を使用するという利点があるが、乾燥効率は流動床法の乾燥効率より低い。コーティングは蒸気の廃棄問題を最少限に抑えるために水性溶液から適用するのが好ましい。

【0022】ポリビニルアルコールのコーティングはポリマーを約2～約10%含有する水性溶液から本発明に\*

粘度のグレード	Mn	4%溶液の粘度
低	25,000	5-7
中の低	40,000	13-16
中の高	60,000	28-32
高	100,000	55-65

【0025】20℃におけるブルックフィールド粘度、mPa ※ 【0026】

残留アセテート基、モル%	加水分解度
1~2	完全に加水分解
3~9	中間
10~15	一部加水分解

【0027】PVCの感水性、即ちPVCが溶解してゆく速度は主として加水分解度によりコントロールされる。完全に加水分解されたポリマーは高度の耐水性を持ち、約60℃以下の温度では非常にゆっくり溶解する。本発明の目的には、低レベルの感水性が所望とされ、従って完全加水分解ポリマーが好ましい。PVCの感水性はまたより低度であるが分子量によっても影響され、より高い分子量を持つポリマーほど増加した耐水性を持つ。

【0028】本発明を例証するために次の実施例を示すが、これらの実施例は本発明を限定するものではない。実施例において、部及び百分率は、特に明記されないかぎり、総て重量によるものである。

【0029】

【実施例1】米国特許第4,863,736号明細書に記載される通りに製造した、Cu:APSモル比が2:1である銅会合ブタソマトロピン（CuAPS）から

よるソマトロピンペレットに適用することができる。コーティングは被覆された錠剤に対して約0.5～5重量%、好ましくは1～3%を占めることができ、そして好ましくは約3～25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 、最も好ましくは約5～15 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ の重量を有する連続、均一なカバーとして存在する。PVAポリマーは好ましくは約10,000～150,000又はそれ以上、最も好ましくは約20,000～100,000の呼称分子量（粘度に基づく）及び95%より高い、最も好ましくは98%より高い加水分解度を有する。

【0023】PVAの物性は主として分子量と加水分解度に依存する。市販製品は一般に次の、粘度グレードによる4つの呼称分子量（Mn）と樹脂中の残留アセテート基のモルパーセントによる3つの加水分解度のものに分類される（出典：カークオスマー（Kirk-Othmer）の“エンサイクロペディア・オブ・ケミカル・テクノロジー（Encyclopedia of Chemical Technology）”第3版、第23巻、第848-865頁）。

【0024】

【表1】

圧縮ペレットを調整した。これらのペレットは直径2.4mm、2.8mm及び3.2mm、並びに10～56mgの範囲の重量で作った。ペレットに流動床中でエルバノール™（Elvanol™）PVAの10%水溶液を用いて約2.5重量%のPVAを噴霧塗被した。エルバノール™PVAはDE、ウィルミントン（Wilmington）のイー・アイ・デュポン社（E. I. DuPont de Nemours）から市販される、呼称分子量Mn=50,000の完全加水分解ポリマーである。被覆ペレットの生物活性は、治療の結果からくる体重増の応答を測定するもので、豚における活性の良好な予測手段であることが既に示されているラット検定で測定した。このラット試験においては、体重200～225gの、10匹の雌のスプレーグ・ダウレー（Sprague-Dawley）ラットの各グループにペレットをラットの背中の皮下に横方向に切開して入れることによって目的用量を与えるのに十分なペレットを外科的に植込

む。非被覆ペレットが植込まれたラットをコーティングの効果を証明するために対照として含め、また非治療ラットを基準性能として定めるために含める。

【0030】ラットを1匹ずつ餌と水が随意に与えられるようにして巣箱に入れ、12時間の明/暗サイクルに付す。ラットの体重を約25日の試験期間にわたって毎日秤り、そしてグループの性能を見るために各試験グループの平均累積体重増をプロットする。ペレットが植込まれたラットと非治療ラットとの間の平均体重増の速度と程度における差をペレットに対する生物活性応答性の指標として取る。ピーク体重増、即ち各試験グループにおける治療ラットの非治療ラットを越える最大体重増の優勢分とこのピーク体重増が実現されるその試験の達成日が当該試験グループについての生物活性の程度と期間を示す2つの主要な指標である。

【0031】本実施例においては、CuAPSの目的用量は100mgで、各々の寸法と重量の十分なペレットを有効ペレット重量（例えば、 $10 \times 10 \text{ mg}$ 、 $2 \times 40 \text{ mg}$ 、 $2 \times 56 \text{ mg}$ 、 $3 \times 30 \text{ mg}$ 、 $5 \times 20 \text{ mg}$ 等）に依存して80～112mgの実用量レベルとするように植込んだ。

【0032】重量10～56mg、直径2.4mm、2.8mm及び3.2mmの第2系列のCuAPSペレットをペレットの表面積 $\text{mm}^2$  当り約11ugの均一な平均コーティングを与えるように噴霧塗被した。

【0033】上記の研究においてラット検定で得られた結果を以下の表3及び表4に示されるデータで説明する。

【0034】

\* 【表3】

ピーク体重増

PVA2.5重量%で被覆されたCuAPSペレット

直径/重量	10mg	12mg	20mg	30mg	40mg	50mg	56mg
2.4 mm	78g	53g	65g	57g	--	--	--
( $\text{ug}/\text{mm}^2$ )	(10.7)	(11.3)	(13.5)	(14.0)	--	--	--
2.8 mm	81g	--	67g	53g	--	--	--
( $\text{ug}/\text{mm}^2$ )	(11.0)		(14.0)	(14.7)			
3.2mm	--	--	74g	61g	53g	48g	54g
( $\text{ug}/\text{mm}^2$ )			(13.4)	(15.4)	(15.5)	(16.3)	(17.6)

非被覆対照-58g (平均)

【0035】PVA2.5重量%における計算で求め ※【0036】

たコーティング量

※ 【表4】

ピーク体重増

PVA11.3 $\text{ug}/\text{mm}^2$ で被覆されたCuAPSペレット

直径/重量	10mg	12mg	20mg	30mg	40mg	50mg	56mg
2.4 mm	75g	53g	72g	66g	--	--	--
2.8 mm	81g	--	77g	64g	--	--	--
3.2 mm	--	--	80g	78g	62g	76g	79g

非被覆対照-58g (平均)

【0037】試験ラットについての被覆ペレットによるピーク体重増は平均で植込み後20日目に達成されたのに対して、対照グループについての非被覆ペレットによるピーク体重増は11日目に起った。これらのデータは本発明によるPVAコーティングによって放出が引き延ばされ、向上した性能が得られたことを証明している。上記研究の結果は更に同様の厚さを持つPVAコーティングは直径と重量が異なるペレットについて同様の生物活性をもたらすことを証明している。逆に、異なる重量を持つペレットをPVA2.5重量%で被覆した場合、ラットに関する研究は小さく、軽いペレットより厚いコーティングを有するより大きく、重いペレットにつ

いて低下した活性をもたらすことを証明した。従って、最適の性能はペレットに最適PVAコーティング厚さを与えることによって得られる。本研究のCuAPSペレットとPVAポリマーの場合、最適PVAコーティングの適用は5～15 $\text{ug}/\text{mm}^2$  一表面積の範囲にあるようである。この値は、しかし、ソマトロピン製品が違えば、また異なる加水分解度、分子量又は他の性質をもつPVAポリマーにより変わるだろう。

【0038】

【実施例2】実施例1の方法を実施して3.2mm/30mgのCuAPSペレットをこの特定のペレットについて最適のコーティング水準を決めるために1.2～2.3

重量%の範囲の色々な量のPVAで被覆した。ラット検定の結果は7.4~9.3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  の均一なコーティング適用量に相当する1.2~1.5重量%のPVAにおいて最大の生物活性を示した。2.4  $\text{mm}/12\text{mg}$  CuAPSペレットについての同様の研究は8.6~13.6  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  の均一なコーティング適用量に相当する1.9~3.0重量%のPVAにおいて最大の生物活性を示した。

【0039】

【実施例3】生物活性に対するPVA溶液の濃度にコーティング厚さの影響を調べるために行ったCuAPSペレット(2.4  $\text{mm}/12\text{mg}$ )についての他の研究は2.5~10%ポリマーのPVA溶液について以下の表5に示される通りの最適コーティング水準を示した。SEM顕微鏡写真は10%溶液から適用したコーティングにはより大きな孔がより方々にでき、また2.5%溶液から\*

#### PVAコーティングの最適水準

##### 2.5~10% PVA溶液で被覆されたCuAPSペレット

##### 最適コーティング水準

PVA溶液、%	重量%	重量/面積
2.5	1.6-2.0	7.2-9.0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$
5.0	0.8-1.9	3.6-8.6
10.0	2.0-2.3	9.0-10.4

【0041】PVA被覆CuAPSペレットの生物活性に対する圧縮条件の影響についての研究は、より低度の圧縮がより短期間、より大なる生物活性をもたらすことを示した。圧縮ペレットを分析すると、圧縮力の結果もたらされるCuAPSの分子構造への変化が溶解性を減少させ、意図されたより遅い放出速度をもたらすことが示された。従って、PVAコーティングの変因子は、30 植込みをしたときに最適のペレット性能を得るためには、ペレットの物理的特性及びその製造法と関連させて調整しなければならない。

※【0042】

【実施例4】米国特許第4,863,736号明細書に記載されるようにして製造したalavalウシシマトロピンから製造されたABSの圧縮ペレット(2.4  $\text{mm}/20\text{mg}$ )に分子量16K、25K及び40KのPVAをPVA添加量約1.5~3重量%で被覆した。これらPVA被覆ペレットを生物活性について評価した。結果を表6に示す。

【0043】

※【表6】

#### PVA被覆ABSペレット

##### コーティング

No.	ポリマーの分子量	重量%	重量/面積	結果
1	40,000	1.7	9.2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	0
2	40,000	3.3	17.8	-
3	25,000	1.7	9.2	-
4	25,000	3.3	17.8	-
5	16,000	1.4	7.6	+
6	16,000	2.7	14.6	-
7	非被覆対照			0

【0044】このラット検定においては、MW16KのPVA1.4%で被覆されたペレット(No. 5)は一般に非被覆対照より優れていたが、MW40KのPVA3.3%で被覆されたペレット(No. 2)は対照より生物活性がかなり低かった。残りのペレットは生物活性が対照(0)と実質的に同等であるか、又は対照よりわずかに低かった(-)。上記の研究では試験に使用したペ

レットの特定のロットについてコーティングを最適化する努力はされなかった。この研究結果は、従って、試験条件下での相対的生物活性の評価に限られ、MW16KのPVAが均一な平均コーティング量7.6  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ に対応する付着量1.4%でコーティング物質として有効であることを証明するものである。

【0045】

適用したコーティングには孔が本質的にできないことを明らかにした。理論で縛られたいとは思わないが、被覆ペレットの生物活性はコーティングの厚さと一体性の両方に依存し、かつ一般により稀薄なPVA溶液から得られるより低多孔質のコーティングがより効果的なバリアーであって、同じ結果を得るにはより多孔質のコーティングより薄い厚さで適用されなければならないようである。しかし、生物活性物質の被覆された基質からの放出に対するPVAコーティングの効果はPVAが適用される溶液の濃度及び適用法、並びにPVA及びその下にある基質の個々の特性に依存し、そしてコーティングの最適化は状況の特定の各組みについて経験的に最もよく決定されることは明白である。

【0040】

【表5】

【実施例5】ABSの圧縮ペレット(2.4mm/20mm) \*に示す。  
g) にエルパノールPVA (Mn 50,000) の10% [0046]  
溶液を量をだんだん多くして被覆して、そして前記ラ [表7]  
ット検定で生物活性の評価を行った。結果を以下の表7\*

ピーク重量増			
PVAで被覆されたABSペレット			
PVAコーティング		ピーク	ピーク重量
重量%	重量/面積	重量増、g	達成日
1.2	6.5 ug/mm <sup>2</sup>	80	13
1.4	7.6	80	13
2.0	10.8	84	14
2.2	11.9	97	15
2.4	13.0	92	15
0	対 照	63	10

【0047】上記のデータはABSペレットの生物活性を高める際に有効である全被覆水準を示す。その場合最適結果は均一コーティング適用量11.9 ug/mm<sup>2</sup> に対応するPVA約2.2重量%で得られる。データはまたPVAコーティングによって放出効果が引き延ばされることを証明している。

【0048】

【実施例6】ABS及びPSTの圧縮ペレットに呼称分子重量が10K、35K、115K及び126Kであるアルドリッチ (Aldrich) PVA (WI、ミルウ※

※オーキー (Milwaukee) のアルドリッチ・ケミカル社 (Aldrich Chemical Company, Inc.) の10%溶液を実験室用流動床装置中で噴霧塗被した。ペレット100個の各パッチに約25mlのポリマー溶液の噴霧容量を3.5分にわたって適用した。PVAコーティングの重量と厚さは測定しなかった。これら被覆ペレットの生物活性をラット検定で測定した。結果を表8に示す。

【0049】

【表8】

ピーク重量増				
PVA被覆ABSペレット及び同PSTペレット				
PVAの分子量	ABS		PST	
	ピーク重量増、g	ピーク重量達成日	ピーク重量増、g	ピーク重量達成日
10,000	62.1	10	56.8	10
35,000	81.0	16	78.5	20
115,000	68.4	13	79.9	21
126,000	73.6	11	74.8	20
対 照	67.2	10	60.9	12

【0050】

加水分解度 88%

【0051】上記のデータは、MW10Kのポリマーを除き、総てのPVAコーティングがソマトロピンペレットの生物活性効果を引き延ばし、向上させるのに有効であることを証明している。低加水分解度と組み合わせて10Kポリマーのこのより低い分子量は明らかにこのポリマーをペレットを植込んだとき生物活性に有意な影響を及ぼすことなく速やかに溶解させた。この研究で使用した他のポリマーは完全に加水分解されたものであった。

【0052】以上の実施例はウシ及びブタのソマトロピンの圧縮ペレットに対する本発明の適用を例証するものである。本発明に従って被覆されたソマトロピンペレットは、総て当業者にはよく知られている潤滑剤、パ

インダー、その他の不活性な又は生理活性のある物質を含有していてもよい。加えて、生物活性物質の固体投与剤形に、動物に非経口投与したとき活性物質の放出をコントロールする手段としてポリビニルアルコールのコーティングを適用する本発明の方法は成長ホルモン以外の生物活性物質にも適用可能である。更に、ポリビニルアルコールにはその性質を改変し及び/又は封入されたコアからの生物活性物質の放出速度を変えるためにゲル化剤、可塑剤、架橋剤、殺菌剤、その他種々の相容性ポリマーを加えてもよい。本発明のこれらの及び他の変更態様は当業者には明白であり、これらも本発明の範囲に含まれるものである。



## フロントページの続き

(72)発明者 カナイヤラル ラムダス バテル  
アメリカ合衆国ミズーリ州クレーブ  
ル、パークマン ドライブ 11923

(72)発明者 ミルトン ジェローム サバツキイ  
アメリカ合衆国ミズーリ州ボールウィン、  
ホロウェイ ロード 324